

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sorafenib Teva 200 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg sorafenibu (ako tozylát).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5,37 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ružové, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety, na jednej strane vyrazené „TV“ a na druhej strane „S3“. Rozmery: približne 11 mm v priemere.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hepatocelulárny karcinóm

Sorafenib Teva je indikovaný na liečbu hepatocelulárneho karcinómu (pozri časť 5.1).

Karcinóm renálnych buniek

Sorafenib Teva je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom renálnych buniek, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba založená na interferóne alfa alebo interleukíne-2 alebo sa považujú za nevhodných pre takúto liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Sorafenibom Teva má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protirakovinovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Sorafenibu Teva u dospelých je 400 mg sorafenibu (dve tablety po 200 mg) dvakrát denne (zodpovedá celkovej dennej dávke 800 mg).

Liečba má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Úpravy dávkovania

Manažment podozrení na nežiaduce liekové reakcie si môže vyžadovať dočasné prerušenie alebo zníženie dávky v liečbe sorafenibom.

Ak je nevyhnutné zníženie dávky počas liečby hepatocelulárneho karcinómu (HCC) a pokročilého

karcinómu renálnych buniek (RCC), dávka Sorafenibu Teva sa má znížiť na dve tablety po 200 mg sorafenibu jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Ak je nevyhnutné ďalšie zníženie dávky, dávka Sorafenibu Teva sa môže ďalej znížiť na 400 mg sorafenibu denne v rozdelených dávkach (dve tablety po 200 mg s odstupom dvanásť hodín) a, ak je to nevyhnutné, následne na jednu tabletu po 200 mg jedenkrát denne. Po zlepšení nehematologických nežiaducich reakcií sa dávka Sorafenibu Teva môže zvýšiť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť sorafenibu u detí a dospievajúcich vo veku <18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávky (pacienti nad 65 rokov).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch vyžadujúcich dialýzu (pozri časť 5.2).

U pacientov s rizikom renálnej dysfunkcie sa odporúča monitorovanie rovnováhy tekutín a elektrolytov.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s Childovou-Pughovou klasifikáciou poruchy funkcie pečene stupeň A alebo B (mierne až stredne závažné) sa nevyžaduje úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s Childovou-Pughovou klasifikáciou poruchy funkcie pečene stupeň C (závažné) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Sorafenib sa odporúča podávať bez jedla alebo s jedlami s nízkym alebo stredným obsahom tuku. Ak chce pacient požiť jedlo s vysokým obsahom tuku, tablety sorafenibu sa majú užiť najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle. Tablety sa majú zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dermatologické toxicity

Kožná reakcia ruka-noha (palmárno-plantárna erytrodyzestézia) a vyrážka predstavujú najčastejšie nežiaduce liekové reakcie u sorafenibu. Vyrážka a kožná reakcia ruka-noha sú podľa kritérií CTC (Common Toxicity Criteria) zvyčajne stupňa 1 a 2 a spravidla vymiznú počas prvých šiestich týždňov liečby sorafenibom. Manažment dermatologických toxicít môže zahŕňať lokálne liečby na zmiernenie príznakov, dočasné prerušenie liečby a/alebo úpravu dávky sorafenibu, alebo v závažných alebo v pretrvávajúcich prípadoch trvalé ukončenie liečby sorafenibom (pozri časť 4.8).

Hypoglykémia

Počas liečby sorafenibom bol hlásený pokles hladiny glukózy v krvi, v niektorých prípadoch s klinickými príznakmi, ktoré si v dôsledku straty vedomia vyžadovali hospitalizáciu. V prípade symptomatickej hypoglykémie sa má liečba sorafenibom dočasne prerušiť. U diabetických pacientov sa má hladina glukózy v krvi pravidelne kontrolovať, aby sa zistilo, či je potrebné upraviť dávku antidiabetického lieku.

Hypertenzia

U pacientov liečených sorafenibom sa pozoroval zvýšený výskyt arteriálnej hypertenzie. Hypertenzia bola zvyčajne mierna až stredne závažná, prejavovala sa v rannom štádiu priebehu liečby a ustúpila po vykonaní bežnej antihypertenznej liečby. Pravidelne sa má sledovať krvný tlak a, ak je to potrebné, liečiť podľa bežnej medicínskej praxe. V prípadoch závažnej alebo pretrvávajúcej hypertenzie alebo hypertenznej krízy sa napriek začatiu antihypertenznej liečby má zväžiť aj trvalé ukončenie liečby sorafenibom (pozri časť 4.8).

Hemorágia

Po podaní sorafenibu sa môže prejavovať zvýšené riziko krvácania. Ak si nejaké krvácanie vyžaduje lekársky zákrok, odporúča sa zväžiť trvalé ukončenie liečby sorafenibom (pozri časť 4.8).

Srdcová ischémia a/alebo infarkt

V randomizovanom, placebom kontrolovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní (Skúšanie 1, pozri časť 5.1) bol výskyt prípadov srdcovej ischémie/infarktu vyžadujúcich okamžitú liečbu vyšší v skupine so sorafenibom (4,9 %) v porovnaní so skupinou s placebom (0,4 %). V klinickom skúšaní 3 (pozri časť 5.1) bol výskyt prípadov srdcovej ischémie/infarktu vyžadujúcich okamžitú liečbu 2,7 % u pacientov so sorafenibom v porovnaní s 1,3 % v skupine s placebom. Z týchto klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s nestabilným ochorením koronárnych tepien alebo nedávnym infarktomyokardu. U pacientov, u ktorých sa vyvinie srdcová ischémia a/alebo infarkt, sa má zväžiť dočasné alebo trvalé ukončenie liečby sorafenibom (pozri časť 4.8).

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby Sorafenibom Teva je potrebné toto riziko dôkladne zväžiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Predĺženie intervalu QT

Bolo preukázané, že sorafenib predlžuje interval QT/QTc (pozri časť 5.1), čo môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií. U pacientov, ktorí majú alebo u ktorých sa môže vyvinúť predĺženie QTc, ako sú pacienti so syndrómom vrodeného dlhého QT, pacienti liečení vysokou kumulatívnou dávkou antracyklínov, pacienti, ktorí užívajú niektoré antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT a tí, ktorí majú poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypokalcémia alebo hypomagneziémia, používajte sorafenib s opatrnosťou. Ak sa sorafenib používa u týchto pacientov, je potrebné počas liečby zväžiť pravidelné monitorovanie vyhodnocovaním elektrokardiogramu a elektrolytov (horčík, draslík, vápnik).

Gastrointestinálna perforácia

Gastrointestinálna perforácia je menej častá príhoda a hlásila sa u menej ako 1 % pacientov užívajúcich sorafenib. V niektorých prípadoch nesúvisela so zjavným intraabdominálnym nádorom. Liečba sorafenibom sa musí ukončiť (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s Childovou-Pughovou klasifikáciou poruchy funkcie pečene stupeň C (závažné). Keďže sa sorafenib vylučuje predovšetkým prostredníctvom pečene, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť zvýšená expozícia (pozri časti 4.4 a 5.2).

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS)

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených sorafenibom hlásené prípady syndrómu z rozpadu nádoru, niektoré smrteľné. Rizikové faktory TLS zahŕňajú vysokú nádorovú záťaž, už existujúcu chronickú nedostatočnosť obličiek, oligúriu, dehydratáciu, hypotenziu a kyslý moč. Pacienti musia byť pozorne sledovaní a okamžite liečení podľa klinickej indikácie, a musí sa zväžiť profylaktická hydratácia.

Súbežné podávanie warfarínu

U niektorých pacientov užívajúcich warfarín počas liečby sorafenibom sa hlásili zriedkavé prípady krvácania alebo zvýšenia medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). Pacienti súbežne užívajúci warfarín alebo fenpropukolón majú byť pravidelne sledovaní kvôli zmenám protrombínového času, INR alebo epizódam klinického krvácania (pozri časti 4.5 a 4.8).

Komplikácie pri hojení rán

Nevykonali sa žiadne formálne klinické skúšania o účinku sorafenibu na hojenie rán. Z preventívnych dôvodov sa odporúča dočasné prerušenie liečby sorafenibom u pacientov podrobujúcim sa veľkým chirurgickým výkonom. Z hľadiska načasovania obnovenia liečby po veľkom chirurgickom výkone sú obmedzené klinické skúsenosti. Rozhodnutie o obnovení liečby sorafenibom po veľkom chirurgickom výkone má preto vychádzať z klinického posudku vhodného hojenia rán.

Starší pacienti

Hlásili sa prípady zlyhania obličiek. Má sa zväžiť sledovanie funkcie obličiek.

Liekové interakcie

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní sorafenibu s liečivami, ktoré sa metabolizujú/vylučujú prevažne prostredníctvom UGT1A1 (napr. irinotekán) alebo UGT1A9 dráhami (pozri časť 4.5).

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní sorafenibu s docetaxelom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie neomycínu alebo iných antibiotík, ktoré vyvolávajú významné ekologické poruchy gastrointestinálnej mikroflóry môžu viesť k zníženiu biologickej dostupnosti sorafenibu (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby antibiotikami sa má zväžiť riziko znížených plazmatických koncentrácií sorafenibu.

Vyššia mortalita sa pozorovala u pacientov so skvamóznym bunkovým karcinómom pľúc, ktorí boli liečení sorafenibom v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. V dvoch randomizovaných skúšaniach, ktoré sledovali pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, bolo v podskupine pacientov so skvamóznym bunkovým karcinómom liečených sorafenibom ako prídavnou liečbou ku paklitaxelu/karboplatine zistený HR (pomer rizika) pre celkové prežítie 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) a u pacientov liečených sorafenibom ako prídavnou liečbou ku gemcitabínu/cisplatine 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Dominanciu nemala jedna príčina smrti, ale u pacientov liečených sorafenibom ako prídavnou liečbou chemoterapie na báze platiny, bol pozorovaný vyšší výskyt respiračného zlyhania, hemoragických a infekčných nežiaducich udalostí.

Upozornenia špecifické pre jednotlivé ochorenia

Karcinóm renálnych buniek

Vysoko rizikovní pacienti, podľa prognostickej skupiny MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), neboli zahrnutí do tretej fázy klinického skúšania pri karcinóme renálnych buniek (pozri Skúšanie 1 v časti 5.1) a u týchto pacientov sa nehodnotil pomer prínosu a rizika liečby.

Informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Induktory enzýmov metabolizmu

Podávanie rifampicínu 5 dní pred podaním jednorazovej dávky sorafenibu malo za následok v priemere 37 % pokles AUC sorafenibu. Iné induktory aktivity CYP3A4 a/alebo glukuronidácie (napr. *Hypericum perforatum* známy aj ako ľubovník bodkovaný, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a dexametazón) môžu tiež zvýšiť metabolizmus sorafenibu, a tak znížiť koncentrácie sorafenibu.

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4, podávaný jedenkrát denne počas 7 dní zdravým mužským

dobrovoľníkom, nezmenil priemernú AUC jednorazovej dávky 50 mg sorafenibu. Tieto údaje naznačujú, že klinické farmakokinetické interakcie sorafenibu s inhibítormi CYP3A4 sú nepravdepodobné.

Substráty CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9

Sorafenib inhiboval CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9 *in vitro* s podobným účinkom. V klinických farmakokinetických skúšaníach však súbežné podávanie sorafenibu 400 mg dvakrát denne s cyklofosfamidom, substrátom CYP2B6 alebo paklitaxelom, substrátom CYP2C8, nemalo za následok klinicky významnú inhibíciu. Tieto údaje naznačujú, že sorafenib pri odporúčanej dávke 400 mg dvakrát denne nemusí byť *in vivo* inhibítorom CYP2B6 alebo CYP2C8.

Okrem toho, súbežná liečba sorafenibom a warfarínom, substrátom CYP2C9, nemala za následok zmeny v priemernom PT-INR v porovnaní s placebom. Možno teda predpokladať, že bude nízke aj riziko klinicky významnej *in vivo* inhibície CYP2C9 sorafenibom. Pacienti, ktorí užívajú warfarín alebo fenpropumón však majú mať pravidelne kontrolované INR (pozri časť 4.4).

Substráty CYP3A4, CYP2D6 a CYP2C19

Súbežné podávanie sorafenibu a midazolamu, dextrometorfánu alebo omeprazolu, čo sú substráty cytochrómov CYP3A4, CYP2D6, resp. CYP2C19, nezmenilo expozíciu týchto liečiv. Naznačuje to, že sorafenib nie je ani inhibítorom, ani induktorom týchto izoenzýmov cytochrómu P450. Klinické farmakokinetické interakcie sorafenibu so substrátmi týchto enzýmov sú preto nepravdepodobné.

Substráty UGT1A1 a UGT1A9

Sorafenib *in vitro* inhibuje glukuronidáciu prostredníctvom UGT1A1 a UGT1A9. Klinický význam tohto nálezu nie je známy (pozri nižšie a časť 4.4).

In vitro štúdie indukcie enzýmu CYP

Po liečbe kultivovaných ľudských hepatocytov sorafenibom sa nezmenili aktivity CYP1A2 a CYP3A4, čo naznačuje, že nie je pravdepodobné, že by sorafenib bol induktor CYP1A2 a CYP3A4.

Substráty P-gp

Ukázalo sa, že sorafenib *in vitro* inhibuje transportný proteín p-glykoproteín (P-gp). Pri súbežnej liečbe sorafenibom nemožno vylúčiť zvýšené plazmatické koncentrácie substrátov P-gp, ako je digoxín.

Kombinácia s ostatnými cytostatikami

V klinických skúšaníach sa sorafenib podával s rôznymi inými cytostatikami v ich bežne používaných dávkovacích schémach, vrátane gemcitabínu, cisplatiny, oxaliplatiny, paklitaxelu, karboplatiny, kapecitabínu, doxorubicínu, irinotekánu, docetaxelu a cyklofosfamidu. Sorafenib nemal klinicky významný účinok na farmakokinetiku gemcitabínu, cisplatiny, karboplatiny, oxaliplatiny alebo cyklofosfamidu.

Paklitaxel/karboplatina

- Podávanie paklitaxelu (225 mg/m²) a karboplatiny (AUC=6) so sorafenibom (≤ 400 mg dvakrát denne) s trojdňovou prestávkou v dávkovaní sorafenibu (dva dni pred a v deň podania paklitaxelu/karboplatiny), nevedlo k významnému ovplyvneniu farmakokinetiky paklitaxelu.
- Súbežné podávanie paklitaxelu (225 mg/m², jedenkrát každé tri týždne) a karboplatiny (AUC=6) so sorafenibom (400 mg dvakrát denne, s dávkovaním sorafenibu bez prestávky) viedlo k 47 % zvýšeniu expozície sorafenibu, 29 % zvýšeniu expozície paklitaxelu a 50 % zvýšeniu expozície 6-hydroxypaklitaxelu. Farmakokinetika karboplatiny nebola ovplyvnená.

Tieto údaje naznačujú, že nie sú potrebné úpravy dávky ak sa paklitaxel a karboplatina podávajú súbežne so sorafenibom, s trojdňovou prestávkou v dávkovaní sorafenibu (dva dni pred a v deň podania paklitaxelu/karboplatiny). Klinický význam zvýšenia expozície sorafenibu a paklitaxelu, po súbežnom podávaní s dávkovaním sorafenibu bez prestávky, nie je známy.

Kapecitabín

Súbežné podávanie kapecitabínu (750-1 050 mg/m² dvakrát denne, v 1.-14. deň každých 21 dní) a

sorafenibu (200 alebo 400 mg dvakrát denne, kontinuálne podávaného bez prerušenia) nevedlo k významnej zmene expozície sorafenibu, no zvýšilo expozíciu kapecitabínu o 15-50 % a zvýšilo expozíciu 5-FU o 0-52 %. Klinický význam týchto malých až miernych zvýšení expozície kapecitabínu a 5-FU po súbežnom podávaní so sorafenibom nie je známy.

Doxorubicín/irinotekán

Súbežná liečba sorafenibom mala za následok 21% vzostup AUC doxorubicínu. Pri podávaní s irinotekánom, ktorého aktívny metabolit SN-38 sa ďalej metabolizuje dráhami UGT1A1, sa zaznamenal 67-120% vzostup AUC SN-38 a 26-42% vzostup AUC irinotekánu. Klinický význam týchto nálezov nie je známy (pozri časť 4.4).

Docetaxel

Podávanie docetaxelu (75 alebo 100 mg/m² podávaných každých 21 dní) súbežne so sorafenibom (200 mg dvakrát denne alebo 400 mg dvakrát denne podávaných od 2. po 19. deň 21-dňového cyklu s 3-dňovou prestávkou v dávkovaní počas podávania docetaxelu) malo za následok 36-80% nárast AUC docetaxelu a 16-32% vzostup C_{max} docetaxelu. Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní sorafenibu s docetaxelom (pozri časť 4.4).

Kombinácie s inými látkami

Neomycín

Súbežné podávanie neomycínu, nesystémovej antimikrobiálnej látky, používanej na eradikáciu gastrointestinálnej flóry, vzájomne spolupôsobí s enterohepatálnou recykláciou sorafenibu (pozri časť 5.2, Biotransformácia a eliminácia), čo vedie k zníženej expozícii sorafenibu. U zdravých dobrovoľníkov liečených neomycínom s 5-dňovou schémou sa priemerná expozícia sorafenibu znížila o 54 %. Účinky iných antibiotík sa neskúmali, no budú pravdepodobne závisieť od ich schopnosti vzájomného spolupôsobenia s mikroorganizmami s aktivitou glukuronidázy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití sorafenibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií (pozri časť 5.3). U potkanov sa dokázalo, že sorafenib a jeho metabolity prechádzajú placentou a predpokladá sa, že sorafenib spôsobuje účinky škodlivé pre plod. Sorafenib sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je zjavne nevyhnutné po starostlivom zvážení potrieb matky a rizika pre plod.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sorafenib vylučuje do ľudského mlieka. U zvierat sa sorafenib a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka. Keďže sorafenib môže poškodiť rast dojčiat a ich vývin (pozri časť 5.3), ženy počas liečby sorafenibom nesmú dojčiť.

Fertilita

Výsledky zo štúdií na zvieratách ďalej naznačujú, že sorafenib môže poškodiť mužskú i ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neexistujú dôkazy o tom, že sorafenib ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie boli infarkt/ischémia myokardu, gastrointestinálna perforácia, liekom indukovaná hepatitída, hemorágia a hypertenzia/hypertenzná kríza.

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli hnačka, únava, alopecia, infekcia, kožná reakcia ruka-noha (v MedDRA zodpovedá syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie) a vyrážka.

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach s viacnásobnými dávkami alebo počas používania po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie v tabuľke 1 podľa tried orgánových systémov (podľa MedDRA) a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Všetky nežiaduce reakcie hlásené u pacientov v klinických skúšaníach s viacnásobnými dávkami alebo počas používania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia	folikulitída			
Poruchy krvi a lymfatického systému	lymfopénia	leukopénia, neutropénia, anémia, trombocytopenia			
Poruchy imunitného systému			reakcie precitlivosti (vrátane kožných reakcií a žihľavky), anafylaktická reakcia	angioedém	
Poruchy endokrinného systému		hypotyreóza	hypertyreóza		
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia, hypofosfatémia	hypokalciémia, hypokaliémia, hyponatriémia, hypoglykémia	dehydratácia		syndróm z rozpadu nádoru
Psychické poruchy		depresia			
Poruchy nervového systému		periférna senzorická neuropatia, porucha chuti	reverzibilná posteriórna leukoencefalopatia*		encefalopatia ^o
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		kongestívne zlyhanie srdca*, ischémia myokardu a infarkt myokardu*		predĺženie intervalu QT	
Poruchy ciev	hemorágia (vrátane gastro-intestinálnej hemorágie*,	začervenanie	hypertenzná kríza*		aneuryzmy a arteriálne disekcie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
	hemorágie dýchacej sústavy* a cerebrálnej hemorágie*), hypertenzia				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		výtok z nosa, dysfónia	udalosti podobné intersticiálnemu ochoreniu pľúc* (pneumonitída, radiačná pneumonitída, akútna respiračná tieseň, atď.)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, vracanie, zápcha	stomatitída (vrátane sucha v ústach a glosodýnie), dyspepsia, dysfágia, gastroezofágový reflux	pankreatitída, gastritída, gastrointestinálne perforácie*		
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšený bilirubín a žltáčka, cholecystitída, cholangitída	liekom indukovaná hepatitída*	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	suchá koža, vyrážka, alopecia, kožná reakcia rukonožka**, erytém, pruritus	keratoakantóm/skvamocelulárny karcinóm kože, exfoliatívna dermatitída, akné, deskvamácia kože, hyperkeratóza	ekzém, multiformný erytém	radiáciou vyvolaná dermatitída, Stevensov - Johnsonov syndróm, leukocytoklastická vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza*	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	myalgia, svalové kŕče		rabdomyolýza	
Poruchy obličiek a močových ciest		zlyhanie obličiek, proteinúria		nefrotický syndróm	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		erektilná dysfunkcia	gynekomastia		
Celkové poruchy a	únava, bolesť (vrátane bolesti	asténia, ochorenie			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
reakcie v mieste podania	úst, brucha, kostí, nádorová bolesť a hlavy), horúčka	podobné chrípke, zápal sliznice			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížená telesná hmotnosť, zvýšené hodnoty amylázy, zvýšené hodnoty lipázy	prechodné zvýšenie transamináz	prechodné zvýšenie alkalickkej fosfatázy v krvi, abnormálny INR, abnormálna hladina protrombínu		

- * Nežiaduce reakcie môžu mať život ohrozujúci alebo fatálny následok. Takéto príhody sa vyskytujú menej často alebo s ešte nižšou frekvenciou.
- ** Kožná reakcia ruka-noha zodpovedá v MedDRA syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie.
- Prípady boli hlásené po uvedení lieku na trh.

Ďalšie informácie o vybraných nežiaducich reakciách lieku

Kongestívne zlyhanie srdca

V klinických skúšaní sponzorovaných spoločnosťou sa hlásilo kongestívne zlyhanie srdca ako nežiaduca udalosť u 1,9 % pacientov liečených sorafenibom (N=2276). V skúšaní 11213 (RCC) boli nežiaduce udalosti zodpovedajúce kongestívnemu zlyhaniu srdca hlásené u 1,7 % tých, ktorí sa liečili sorafenibom a 0,7 % užívajúcich placebo. V skúšaní 100554 (HCC) sa tieto prípady hlásili u 0,99 % tých, ktorí sa liečili sorafenibom a 1,1 % užívajúcich placebo.

Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov

V klinických skúšaní sa niektoré nežiaduce liekové reakcie ako je kožná reakcia ruka-noha, hnačka, alopecia, znížená telesná hmotnosť, hypertenzia, hypokalcémia a keratoakantóm/skvamocelulárny karcinóm kože vyskytovali s podstatne vyššou frekvenciou u pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy v porovnaní s pacientmi v klinických skúšaní s karcinómom renálnych buniek alebo hepatocelulárnym karcinómom.

Abnormality laboratórných testov u pacientov s HCC (Skúšanie 3) a RCC (Skúšanie 1)

Veľmi často sa hlásila zvýšená lipáza a amyláza. V Skúšaní 1 (RCC) a v Skúšaní 3 (HCC) sa zvýšenia lipázy CTCAE stupeň 3 alebo 4 prejavili u 11 % a 9 % pacientov v skupine so sorafenibom oproti 7 % a 9 % pacientov v skupine s placebom. V Skúšaní 1 a v Skúšaní 3 sa zvýšenia amylázy CTCAE stupeň 3 alebo 4 hlásili u 1 % a 2 % pacientov v skupine so sorafenibom oproti 3 % pacientov v každej skupine s placebom. Klinická pankreatitída sa hlásila u 2 zo 451 pacientov liečených sorafenibom (CTCAE stupeň 4) v Skúšaní 1, u 1 z 297 pacientov liečených sorafenibom v Skúšaní 3 (CTCAE stupeň 2) a 1 zo 451 pacientov (CTCAE stupeň 2) v skupine s placebom v Skúšaní 1.

V Skúšaní 1 a v Skúšaní 3 bola veľmi častým laboratórnym nálezom hypofosfatémia pozorovaná u 45 % a 35 % pacientov liečených sorafenibom oproti 12 % a 11 % pacientov s placebom. Hypofosfatémia CTCAE stupeň 3 (1-2 mg/dl) sa v Skúšaní 1 vyskytla u 13 % pacientov liečených sorafenibom a u 3 % pacientov v skupine s placebom, v Skúšaní 3 u 11 % pacientov liečených sorafenibom a u 2 % pacientov v skupine s placebom. V Skúšaní 1 neboli hlásené žiadne prípady hypofosfatémie CTCAE stupeň 4 (<1 mg/dl) ani u pacientov so sorafenibom, ani s placebom a 1 prípad v skupine s placebom v Skúšaní 3. Etiológia hypofosfatémie súvisiacej so sorafenibom nie je známa.

Laboratórne abnormality CTCAE stupeň 3 alebo 4 sa vyskytli u ≥ 5 % pacientov liečených sorafenibom vrátane lymfopénie a neutropénie.

V Skúšaní 1 a v Skúšaní 3 sa hlásila hypokalciémia u 12 % a 26,5 % pacientov liečených sorafenibom oproti 7,5 % a 14,8 % pacientov s placebom. Väčšina hlásení hypokalciémie boli nízkeho stupňa (CTCAE stupňa 1 a 2). Hypokalciémia CTCAE stupňa 3 (6,0-7,0 mg/dl) sa v Skúšaní 1 vyskytla u 1,1 % pacientov liečených sorafenibom a u 0,2 % pacientov v skupine s placebom, v Skúšaní 3 u 1,8 % pacientov liečených sorafenibom a u 1,1 % pacientov v skupine s placebom. Hypokalciémia CTCAE stupňa 4 (<6,0 mg/dl) sa v Skúšaní 1 vyskytla u 1,1 % pacientov liečených sorafenibom a u 0,5 % pacientov v skupine s placebom, v Skúšaní 3 u 0,4 % pacientov liečených sorafenibom a u 0 % pacientov v skupine s placebom. Etiológia hypokalciémie súvisiacej so sorafenibom nie je známa.

V Skúšaniach 1 a 3 sa pozorovali znížené hladiny draslíka u 5,4 % a 9,5 % pacientov liečených sorafenibom v porovnaní s 0,7 % a 5,9 % pacientov s placebom, v uvedenom poradí. Väčšina hlásení hypokalciémie boli nízkeho stupňa (CTCAE stupňa 1). V týchto skúšaniach sa hypokalciémia CTCAE stupňa 3 vyskytovala u 1,1 % a 0,4 % pacientov liečených sorafenibom a u 0,2 % a 0,7 % pacientov v skupine s placebom. Neboli hlásené žiadne prípady hypokalciémie CTCAE stupňa 4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neexistuje špecifická liečba predávkovania sorafenibom. Najvyššia klinicky študovaná dávka sorafenibu je 800 mg dvakrát denne. Nežiaduce udalosti pozorované pri tejto dávke boli predovšetkým hnačka a dermatologické príhody. V prípade predpokladaného predávkovania sa má liečba sorafenibom prerušiť a v prípade potreby začať podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX02

Sorafenib je multikinázový inhibítor, u ktorého sú preukázané antiproliferatívne a antiangiogenetické vlastnosti *in vitro* a *in vivo*.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Sorafenib je multikinázový inhibítor, ktorý *in vitro* znižuje proliferáciu nádorových buniek. U myší bez týmusu sorafenib inhibuje rast nádorov širokého spektra ľudských nádorových xenoinplantátov súčasne s redukciami angiogenézy nádorov. Sorafenib inhibuje aktivitu cieľových objektov prítomných v nádorových bunkách (CRAF, BRAF, V600 BRAF, c-KIT a FLT-3) a v cievnom systéme nádoru (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 a PDGFR-β). RAF kinázy sú serínové/treonínové kinázy, zatiaľ čo c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 a PDGFR-β sú receptory tyrozínkináz.

Klinická účinnosť

Klinická bezpečnosť a účinnosť sorafenibu sa skúmala u pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (HCC) a u pacientov s pokročilým karcinómom renálnych buniek (RCC).

Hepatocelulárny karcinóm

Skúšanie 3 (Skúšanie 100554) bola tretia fáza medzinárodného, multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného klinického skúšania so 602 pacientmi s hepatocelulárnym karcinómom. Demografické znaky a východiskové hodnoty ochorenia boli porovnateľné medzi skupinou so sorafenibom a s placebom s ohľadom na status podľa ECOG (status 0: 54 % vs. 54 %; status 1: 38 % vs. 39 %; status 2: 8 % vs. 7 %), štádium podľa TNM (štádium I: < 1 % vs. < 1 %; štádium II: 10,4 % vs. 8,3 %; štádium III: 37,8 % vs. 43,6 %; štádium IV: 50,8 % vs.

46,9 %), a štádiom podľa BCLC (štádium B: 18,1 % vs. 16,8 %; štádium C: 81,6 % vs. 83,2 %; štádium D: < 1 % vs. 0 %).

Skúšanie bolo ukončené po plánovanej predbežnej analýze celkového prežívania (OS), ktoré prekročilo hranice preddefinovanej účinnosti. Táto analýza celkového prežívania (OS) ukázala štatisticky významnú prevahu sorafenibu nad placebom pre celkové prežívanie (HR: 0,69, $p=0,00058$, pozri tabuľku 2).

Z tohto skúšania sú iba obmedzené údaje s pacientmi s poruchou funkcie pečene stupňa B podľa Childa-Pugha a do skúšania bol zaradený iba jeden pacient so stupňom C podľa Childa-Pugha.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti zo Skúšania 3 (Skúšanie 100554) s hepatocelulárnym karcinómom

Parameter účinnosti	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	P-hodnota	HR (95% CI)
Celkové prežívanie (OS) [medián, týždne (95% CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Čas do progresie ochorenia (TTP) [medián, týždne (95% CI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

CI = Interval spoľahlivosti, HR = miera rizika (sorafenib v porovnaní s placebom)

* štatisticky významný ak p - hodnota bola pod preddefinovanou O'Brien Flemingovou hranicou ukončenia 0,0077

** nezávislá rádiologická kontrola

Druhé, medzinárodné, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy III (Skúšanie 4, 11849) hodnotilo klinický prínos sorafenibu u 226 pacientov s pokročilým hepatocelulárnym karcinómom. Toto skúšanie, vykonané v Číne, Kórei a na Taiwane, potvrdilo nálezy Skúšania 3 o priaznivom profile prínosu a rizika sorafenibu (HR (OS): 0,68, $p=0,01414$).

V preddefinovaných stratifikačných faktoroch (status podľa ECOG, prítomnosť alebo absencia makroskopickej cievej invázie a/alebo rozšírenie tumoru mimo pečene) v Skúšaniach 3 aj 4, bola miera rizika konzistentne nižšia pre sorafenib v porovnaní s placebom. Exploračná analýza podskupiny naznačila, že pacienti so vzdialenými metastázami na začiatku liečby vykazovali zjavne nižší účinok liečby.

Karcinóm renálnych buniek

Bezpečnosť a účinnosť sorafenibu v liečbe pokročilého karcinómu z renálnych buniek (RCC) sa skúmala v dvoch klinických skúšaniach:

Skúšanie 1 (Skúšanie 11213) bolo multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie fázy III s 903 pacientmi. Boli zahrnutí iba pacienti s karcinómom zo svetlých renálnych buniek a nízkym a stredne veľkým rizikom MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie a prežívanie bez známkov progresie (PFS).

Približne polovica pacientov mala podľa ECOG výkonnostný status stupňa 0 a polovica pacientov bola v nízko rizikovej prognostickej skupine MSKCC.

PFS sa vyhodnocovalo podľa zaslepeného nezávislého rádiologického preskúmania podľa kritérií RECIST. Analýza PFS sa vykonala na 342 prípadoch zo 769 pacientov. Medián PFS bolo 167 dní u pacientov randomizovaných na sorafenib v porovnaní s 84 dňami u pacientov s placebom (HR=0,44; 95 % CI: 0,35 - 0,55; $p<0,000001$). Vek, prognostická skupina MSKCC, ECOG PS a predchádzajúca liečba neovplyvňovali veľkosť účinku liečby.

Predbežná analýza (druhá predbežná analýza) celkového prežitia sa vykonala na 367 úmrtiach z 903 pacientov. Nominálna hodnota alfa pre túto analýzu bola 0,0094. Medián prežitia bol 19,3 mesiacov u pacientov randomizovaných na sorafenib v porovnaní s 15,9 mesiacmi u pacientov s placebom (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63-0,95; p=0,015). V čase tejto analýzy prešlo na sorafenib približne 200 pacientov zo skupiny s placebom.

Skúšanie 2 bolo diskontinuálne skúšanie fázy II u pacientov s metastatickými malignitami vrátane RCC. Pacienti so stabilným ochorením liečení sorafenibom boli randomizovaní na placebo alebo pokračovali v liečbe sorafenibom. Prežívanie pacientov s RCC bez známk progresie bolo významne dlhšie v skupine so sorafenibom (163 dní) než v skupine s placebom (41 dní) (p=0,0001, HR=0,29).

Predĺženie intervalu QT

V klinickom farmakologickom skúšaní sa QT/QTc zaznamenala u 31 pacientov na začiatku (pred liečbou) a po liečbe. Po jednom 28-dňovom liečebnom cykle, v čase maximálnej koncentrácie sorafenibu, bolo QTcB predĺžené o 4 ± 19 ms a QTcF o 9 ± 18 ms, pri porovnaní s liečbou placebom na začiatku. U žiadneho jedinca sa nepotvrdilo QTcB alebo QTcF >500 ms počas monitorovania EKG po liečbe (pozri čas 4.4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s karcinómom obličky a obličkovej panvičky (s výnimkou nefroblastómu, nefroblastomatózy, sarkómu zo svetlých buniek, mezoblastického nefrómu, medulárneho karcinómu obličiek a rabdoidného tumoru obličky), karcinómom pečene a vnútropočecňových žľazových ciest (s výnimkou hepatoblastómu) a diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po podaní tabliet sorafenibu bola priemerná relatívna biologická dostupnosť v porovnaní s perorálnym roztokom 38-49 %. Absolútna biologická dostupnosť nie je známa. Po perorálnom podaní sorafenib dosahuje maximálne koncentrácie v plazme približne za 3 hodiny. Pri podávaní s jedlom s vysokým obsahom tukov sa absorpcia sorafenibu znížila o 30 % v porovnaní s podávaním nalačno. Priemerná C_{max} a AUC sa po dávkach 400 mg podávaných dvakrát denne zvýšili menej ako proporcionálne. Väzba sorafenibu na bielkoviny ľudskej plazmy *in vitro* je 99,5 %.

Viacnásobné dávkovanie sorafenibu počas 7 dní malo za následok 2,5 až 7-násobnú akumuláciu v porovnaní s jednorazovým podaním. Rovnovážne koncentrácie sorafenibu v plazme sa dosahujú počas 7 dní s pomerom maximálnych a minimálnych priemerných koncentrácií menej než 2.

Ustálené koncentrácie sorafenibu podávaného v dávke 400 mg dvakrát denne sa vyhodnocovali u pacientov s DTC, RCC a HCC. Najvyššia priemerná koncentrácia sa pozorovala u pacientov s DTC (približne dvojnásobná v porovnaní s pacientmi s RCC a HCC), aj keď variabilita bola vysoká pre všetky typy nádorov. Dôvod zvýšenej koncentrácie u pacientov s DTC je neznámy.

Biotransformácia a eliminácia

Eliminačný polčas sorafenibu je približne 25-48 hodín. Sorafenib sa metabolizuje predovšetkým v pečeni a podrobuje sa oxidačnému metabolizmu sprostredkovanému CYP3A4, ako aj glukuronizácii sprostredkovanej UGT1A9. Konjugáty sorafenibu sa môžu rozštiepiť v gastrointestinálnom trakte pôsobením bakteriálnej glukuronidázy, čo umožňuje reabsorpciu nekonjugovaného liečiva. Súbežné podanie neomycínu ukázalo vzájomné spolupôsobenie s týmto procesom so znížením priemernej biologickej dostupnosti sorafenibu o 54 %.

Sorafenib predstavuje približne 70-85 % cirkulujúcich analytov v plazme v rovnovážnom stave. Zistilo sa osem metabolitov sorafenibu, z ktorých päť sa detegovalo v plazme. Hlavný cirkulujúci metabolit sorafenibu v plazme, pyridín N-oxid, vykazuje *in vitro* podobný účinok ako sorafenib. Tento

metabolit tvorí približne 9-16 % cirkulujúcich analytov v rovnovážnom stave.

Po perorálnom podaní dávky 100 mg roztoku sorafenibu sa 96 % dávky vylúčilo v priebehu 14 dní, 77 % dávky sa vylúčilo stolicou a 19 % dávky sa vylúčilo v moči ako glukuronidované metabolity. Nezmenený sorafenib, ktorý predstavuje 51 % dávky, bol zistený v stolici no nie v moči, čo naznačuje, že vylučovanie žľou nezmeneného liečiva môže prispievať k eliminácii sorafenibu.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Analýza demografických údajov naznačila, že nie sú žiadne vzťahy medzi farmakokinetikou a vekom (do 65 rokov), pohlavím alebo telesnou hmotnosťou.

Pediatrická populácia

Na sledovanie farmakokinetiky sorafenibu sa nevykonali žiadne klinické skúšania s pediatrickými pacientmi.

Rasa

Nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike medzi jedincami belošskej a ázijskej rasy.

Porucha funkcie obličiek

V štyroch klinických skúšaní fázy I bola expozícia sorafenibu v rovnovážnom stave podobná u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s expozíciou u pacientov s normálnou funkciou obličiek. V klinickom farmakologickom skúšaní (jednorazová dávka sorafenibu 400 mg) sa nepozorovali žiadne vzťahy medzi vystavením účinku sorafenibu a funkciou obličiek u jedincov s normálnou funkciou obličiek, miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie údaje o pacientoch vyžadujúcich si dialýzu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (HCC) s Childovým-Pughovým skóre A alebo B (mierna až stredne závažná) poruchy funkcie pečene bol rozsah hodnôt expozície porovnateľný s rozsahom pozorovaným u pacientov bez poruchy funkcie pečene. Farmakokinetika (PK) sorafenibu pri Childovom-Pughovom skóre A a B u pacientov bez HCC bola podobná farmakokinetike u zdravých dobrovoľníkov. K dispozícii nie sú údaje u pacientov s Childovou-Pughovou klasifikáciou poruchy funkcie pečene stupeň C (závažná). Sorafenib sa eliminuje hlavne prostredníctvom pečene a expozícia môže byť v tejto skupine pacientov zvýšená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický profil bezpečnosti sorafenibu sa stanovil na myšiach, potkanoch, psoch a králikoch. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní odhalili zmeny (degenerácie a regenerácie) rôznych orgánov pri expozíciách pod očakávanými klinickými expozíciami (založené na porovnaní AUC). Po opakovanom podávaní mladým a vyvíjajúcim sa psom sa pozorovali účinky na kosti a zuby pri expozíciách pod klinickou expozíciou. Zmeny spočívali v nepravidelnom zhrubnutí rastovej femorálnej platničky, hypocelularite kostnej drene popri zmenených rastových platničkách a zmeny zloženia dentínu. Podobné účinky neboli vyvolané u dospelých psov.

Vykonan sa štandardný program štúdií genotoxicity a získali sa pozitívne výsledky pozorované ako zvýšené štruktúrne chromozomálne aberácie v *in vitro* analýze cicavčích buniek (ováriá čínskeho škrečka) na klastogenitu v prítomnosti metabolickej aktivácie. Sorafenib nebol genotoxický v Amesovom teste a v *in vivo* analýze myších mikronukleov. Jeden medziprodukt z výrobného postupu, ktorý je tiež prítomný v konečnom liečive (<0,15 %), bol pozitívny na mutagenézu v *in vitro* analýze bakteriálnych buniek (Amesov test). Okrem toho testované šarže sorafenibu v štandardných sériách testov genotoxicity zahŕňali 0,34 % PAPE. Štúdie karcinogenity so sorafenibom sa nevykonali.

Na zvieratách sa nevykonali žiadne špecifické štúdie so sorafenibom na hodnotenie účinku na fertilitu. Nežiaduci účinok na fertilitu samcov a samíc však možno očakávať pretože štúdie po opakovanom podávaní na zvieratách ukázali zmeny reprodukčných orgánov samcov a samíc pri expozíciách pod

očakávanou klinickou expozíciou (založené na AUC). Charakteristické zmeny zahŕňali prejavy degenerácie a retardácie semenníkov, nadsemenníkov, prostaty a semenných váčkov potkanov. Potkanie samice vykazovali centrálnu nekrózu žltého telieska a zastavenie vývoja folikulov vo vaječníkoch. Psy vykazovali degeneráciu tubulov v semenníkoch a oligospermiu.

Bolo preukázané, že sorafenib je embryotoxický a teratogénny ak sa podával potkanom a králikom pri expozíciách pod klinickou expozíciou. Pozorované účinky zahŕňajú zníženie telesnej hmotnosti matky a plodu, zvýšený počet resorpcií plodov a zvýšený počet vonkajších a viscerálnych malformácií.

Štúdie vyhodnocujúce environmentálne riziko ukázali, že sorafeníbium-tozylát má potenciál zotrávania, biologickej akumulácie a toxicity pre životné prostredie. Informácie o hodnotení environmentálneho rizika sú k dispozícii v správe EPAR o tomto lieku (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

celulóza, mikrokryštalická
laurylsíran sodný
kroskarmelóza, sodná soľ
hypromelóza
stearát horečnatý [rastlinný]

Obal tablety:

hypromelóza
hakrogol
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Aclar/PVC-Al blistre a OPA/Al/PVC-Al blistre.

Veľkosť balenia: 28, 30, 56 a 112 filmom obalených tabliet v blistroch alebo 112 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať potenciálne riziko pre životné prostredie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, Bratislava

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0092/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01.apríla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2022